FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1963

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

BEN RACHID née GRYNSZTEJN Suzanne

Le 19 mars 1933, Paris (14e)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE ROLE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ISOIMMUNISATION RH DANS L'ETIOLOGIE DES CIRRHOSES CONGENITALES DU FOIE

Lésions scléreuses hépatiques précoces chez 3 nouveaux-nés atteints d'anasarque.

Président : M. LELONG, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1963

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

BEN RACHID née GRYNSZTEJN Suzanne

Le 19 mars 1933, Paris (14e)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE ROLE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ISOIMMUNISATION RH DANS L'ETIOLOGIE DES CIRRHOSES CONGENITALES DU FOIE

Lésions scléreuses hépatiques précoces chez 3 nouveaux-nés atteints d'anasarque.

Président : M. LELONG, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153510_0020

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Cancérologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A la mémoire d'Isaac GLEZER,

cet être merveilleux qui fut mon second Père,

en bien modeste gage de mon amour infini.

A ma Mère,

avec toute ma reconnaissance pour les sacrifices consentis.

A ma Soeur

A mon Mari

A mes Filles.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Marcel LELONG

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur agrégé Maurice MAYER

Chef de la Maternité de l'hôpital

Saint-Antoine

Avec ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur P. DUCAS

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et qui m'a si bien guidé dans sa réalisation.

Avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Docteur X. CAMENEN,

dont l'aide m'a été si précieuse, pour une grande partie de ce travail.

Avec tous mes remerciements.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Docteur R. BERNARD

Monsieur le Docteur G. TARDIEU

Monsieur le Docteur LAFITTE

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Professeur Agr. M. MAYER

Monsieur le Professeur R. TURPIN

Monsieur le Professeur M. LELONG.

I. INTRODUCTION

La révision des observations anatomocliniques des enfants Rh décédés à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, au cours des 10 dernières années, nous a conduit à découvrir 3 cas dans lesquels l'examen anatomopathologique avait pu mettre en évidence l'existence de lésions scléreuses du foie. Le caractère exceptionnel d'une telle constatation, a d'autant plus retenu notre attention, qu'il s'agissait d'enfants prématurés, décédés dans un tableau d'anasarque foeto-placentaire, au cours du premier jour de leur vie.

Ces observations ont en effet l'intérêt de concerner :

1. - des cas d'isoimmunisation certaine prouvée à la fois par l'incompatibilité des groupes foeto-maternels, et par la constatation d'une sérologie nettement positive à la fois chez la mère et chez l'enfant.

2. - des lésions précoces, constituées dès la naissance, en dehors de toute malformation congénitale des voies biliaires, et avant même qu'un ictère important ait eu le temps de se constituer.

3. - des enfants prématurés (6 mois - 7 mois - 7 mois 1/2), de qui permet de témoigner de l'atteinte hépatique particulièrement précoce au cours de la vie anténatale.

- Les particularités de ces faits nous ont par ailleurs, donné l'occasion de reprendre le problème du rôle de la maladie hémolytique, dans l'étiologie des cirrhoses congénitales.

- Le rapprochement de nos observations de celles recueillies dans la littérature, et dans lesquelles des corrélations certaines ont pu être établies entre la maladie hémolytique et un état pré-cirrhotique ou cirrhotique du foie, nous a permis :

1°) - de préciser l'importance et la nature des dommages créés par l'isoimmunisation, au niveau du foie.

2°) - d'envisager les processus pathogéniques invoqués pour expliquer les différents groupes de faits ainsi mis en évidence.

3°) - et enfin d'établir la place qui pouvait être dévolue à la maladie hémolytique dans l'étiologie des cirrhoses du premier âge.

oOo

II. - HISTORIQUE

A - AVANT LA DECOUVERTE DU FACTEUR Rh.

- En 1934, HAWSKLEY et LIGHTWOOD (9), dans une étude consacrée à l'ictère grave de l'érythroblastose, relatent 4 cas dans lesquels l'autopsie effectuée plusieurs semaines après la naissance a mis en évidence, l'existence de lésions hépatiques s'apparentant à celles d'une cirrhose précoce. Ils furent ainsi les premiers à soulever laquestion des relations possibles entre ces lésions et l'érythroblastose.

- 3 nouvelles observations publiées en 1943 par LIGHTWOOD (12), insistèrent à nouveau sur la coexistence possible chez des enfants érythroblastiques de lésions cirrhotiques avec une oblitération des voies biliaires.

B - APRES LA DECOUVERTE DU FACTEUR Rh.

- En 1945, SKELTON et TOVEY (19) rapportent 2 observations anatomocliniques d'enfants qui présentaient un tableau d'oblitération des voies biliaires associée à une histoire possible d'isoimmunisation, l'un décédé à 2 jours, l'autre ayant guéri après intervention.

Les auteurs soulèvent à ce propos, l'hypothèse d'une accumulation de pigments biliaires pouvant conduire à l'oblitération des voies biliaires par transformation fibreuse. La constatation au 2ème jour de la vie (dans l'un de ces cas) d'une telle atrésie, leur fait envisager le caractère très précoce in utero des dommages hépatiques.

- Au cours de la même année, DAVIDSON (6) fait également état d'un cas d'ictère par incompatibilité Rh, associé à une obstruction biliaire par "bile épaisse". Cette oblitération biliaire fut découverte au cours d'une intervention exploratrice qui fut salvatrice.

- Quelques mois plus tard, en 1946, LIGHTWOOD et BODIAN (13, rappelant les observations de SKELTON et TOVEY, rapporteront 2 cas personnels dans lesquels l'autopsie révèla des lésions cirrhotiques du foie et ceci chez des enfants atteints d'isoimmunisation Rh. L'un était décédé après un ictère prolongé de 7 semaines, l'autre à 6 mois après un tableau d'anémie intense. Les altérations hépatiques constatées furent interprétées par les auteurs comme la conséquence d'une oblitération biliaire par bile épaisse, en l'absence de toute malformation, et sans que les rapports entre la maladie hémolytique et les lésions cirrhotiques aient été spécifiquement envisagées.

- En fait, ce sera ZOLLINGER (23) qui attirera en 1946 le premier l'attention, sur le rôle joué par cette maladie dans l'étiologie de certaines cirrhoses hépatiques du nouveau-né.

Sur les 30 cas de cirrhose que cet auteur a pu étudier histologiquement, 9 en effet étaient survenus après l'évolution d'ictères graves causés par une isoimmunisation au facteur Rh.

Les lésions hépatiques qu'ils présentaient répondaient à celles d'une cirrhose biliaire diffuse, ce qui conduisit l'auteur à les rapprocher des lésions habituellement observées dans les cirrhoses cholostatiques.

Il admit que la cause de cette cirrhose biliaire diffuse pouvait être "une lésion capillaire entraînant d'une part des lésions parenchymateuses, et se manifestant d'autre part par une augmentation et une transformation collagène du tissu grillagé de soutien".

D'autres facteurs étiologiques pouvant créer des altérations capillaires primitives identiques à celles provoquées par l'hémolyse, l'auteur fut conduit à discuter le rôle de cette dernière, et la spécificité de ces aspects de cirrhose biliaire diffuse.

Il souligne également l'existence dans divers cas, d'une "hépatose" primaire ayant pu entraîner d'une part une cirrhose biliaire diffuse, d'autre part des modifications des voies biliaires avec oblitération secondaire. Son étude le conduit à conclure qu'en présence de toute cirrhose hépatique qui ne paraît pas être d'origine cholostatique, l'hypothèse d'une isoimmunisation doit être soulevée et confirmée par une étude approfondie de l'anamnèse et de la sérologie.

- C'est en 1946, également, que paraîtra le travail de BAAR (1). Cet auteur y soulignera la fréquence avec laquelle l'examen post-mortem de nouveaux nés décédés le premier jour de leur vie au cours d'un tableau d'ictère grave peut réveler l'existence d'une nécrose hépatique associée à des dilatations capillaires et des thrombi biliaires. Il ne fera par contre aucunement mention de lésions fibreuses ou pouvant évoquer un état précirrhotique.

- En 1947 par contre, BESSIS (2) dans l'ouvrage qu'il consacre à la maladie hémolytique du nouveau-né, rapportera 2 cas d'anasarque foeto-placentaire dans lesquels l'examen anatomopathologique permettra de conclure à l'existence d'un état précirrhotique. Une de ces observations prête cependant à discussion, l'authenticité des relations établies entre la maladie hémolytique et les lésions hépatiques étant loin d'être certaine. Il existait en effet chez ce nouveau-né en plus d'une sclérose hépatique, des lésions sclérokystiques des reins, ce qui peut faire penser en l'occurrence à l'existence d'une maladie polykystique évoluant chez un enfant Rh.

- En 1948, CHAPTAL, CAZAL et BERTRAND (3) à l'occasion d'une ponction biopsique du foie prélevée à l'âge de 2 mois chez un enfant né de parents incompatibles, et atteint d'un ictère prolongé de type rétentionnel, ont soulevé à nouveau le problème du rôle possible de l'isoimmunisation dans l'étiologie des cirrhoses biliaires infantiles (CHAPTAL et Mme de MARNIER (4). Il est cependant à retenir qu'il est difficile dans leur cas d'affirmer l'authenticité de l'issoimmunisation, aucune précision n'étant fournie ni sur le groupe de l'enfant, ni sur celui de sa mère ; le seul argument retenu par les auteurs fut la coexistence avec la sclérose hépatique, de foyers hématopoïétiques.

- Rappelons qu'en 1949, la constatation clinique et biologique d'une cirrhose hépato-splénomégalique chez un enfant de 13 ans conduisit TORRES GONZALES (20) à l'imputer entièrement à l'incompatibilité sanguine au facteur Rh.

- John. M. CRAIG (5) reprendra en 1950 le problème du développement des cirrhoses du foie, chez les enfants atteints d'érythroblastose foetale.

La révision de 141 cas d'érythroblastose dont certains avaient été suivis à une époque antérieure à la découverte du facteur Rh, conduisit cet auteur à retenir 16 observations dans lesquelles il fut constaté des lésions hépatiques. Celles-ci appartenaient à 3 groupes différents suivant qu'elles comportaient des lésions de nécrose simple, l'association de fibrose et nécrose, ou encore de cirrhose constituée.

a) - L'existence de nécrose isolée fut notée dans 10 cas, dont 6 seulement purent être considérés comme liés à une incompatibilité Rh certaine.

b) - L'association de lésions fibreuses et nécrotiques a été relevée dans 4 cas datant tous d'une époque antérieure à la découverte du facteur Rh.

c) - Enfin, l'état cirrhotique du foie fut constaté 2 fois seulement dans des cas qui appartenaient de façon certaine à une isoimmunisation Rh ; ces enfants avaient succombé l'un à 3 semaines, l'autre à 6 semaines, dans un tableau d'ictère grave prolongé.

La constatation de ces diverses lésions a conduit CRAIG a affirmer leur caractère précoce, et à penser que ces "processus de nécrose, de régénération cellulaire et de fibrose étaient survenus au cours même de la vie anté-natale," et se complètaient après la naissance.

- En 1952, (GERARD (8) consacre une étude aux fonctions hépatiques de 79 enfants atteints de maladie hémolytique. Il n'apporte cependant aucune observation qui soit à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la cirrhose hépatique familiale pourrait être une séquelle de l'isoimmunisation au facteur Rh.

- En 1953, VON G. REIFFENSTUHL (17) décrira le premier, un cas de cirrhose hépatique totalement développée à la naissance et qui fut découverte chez un enfant atteint d'incompatibilité AB O. L'aspect histologique des lésions (augmentation du tissu conjonctif intralobulaire - nombreux foyers hématopoïétiques - dissociation et ictère des cellules hépatiques - aspect géant de ces dernières - thrombi biliaires intracapillaires) permet un rapprochement avec celles décrites par ZOLLINGER dans la maladie hémolytique par l'incompatibilité Rh et laisse supposer qu'un même processus pathogénique était en cause dans les 2 cas.

- En 1955, VON A. HEROLD (10) se basant sur la confrontation de 82 observations de cirrhoses infantiles vérifiées histologiquement, reprend le problème de l'étiologie, de l'anatomopathologie et de la pathogénie de la cirrhose. Discutant, plus particulièrement de l'étiologie de l'atrésie des voies biliaires, l'auteur attire l'attention sur la possibilité d'une oblitération secondaire dans la maladie hémolytique du nouveau-né - 26 de ces observations le conduisent ainsi à envisager le rôle joué par cette affection dans l'étiologie des cirrhoses.

- VON P. PAUL (15) en 1957, rapportera 2 observations dans lesquelles un ictère prolongé chez des nouveaux-nés atteints de maladie hémolytique permit en outre de découvrir à l'autopsie, dans un cas une atrésie du cholédoque, dans l'autre une agénésie des voies biliaires. Amené à discuter le rôle respectif de la rétention provoquée par l'épaississement de la bile et celui joué par la malformation des vaisseaux dans la prolongation de l'ictère, il ne fera par contre aucune mention dans ces cas, de l'existence ou non de lésions hépatiques fibreuses ou cirrhotiques.

- La revue générale consacrée par MONNET et St PIERRE (14) en 1959, à l'étude des cirrhoses infantiles, en rappelant la plupart des cas ci-dessus mentionnés n'apportera aucun élément nouveau - mais n'en concluera pas moins au rôle possible quoique exceptionnel de l'érythroblastose dans l'étiologie des cirrhoses infantiles.

- GUBERN SALISACHS (18) en 1960 reprenant 21 cas d'atrésie des voies biliaires relèvera parmi eux un cas dans lequel une incompatibilité Rh s'associait à une atrésie de la partie terminale du canal cholédoque. Cet enfant opéré à la 5ème semaine fut le seul qui fut guéri par l'intervention. L'auteur le rapproche des cas antérieurement observés par SKELTON et TOVEY, et par VON PAUL. Il rapelle en outre les 6 cas publiés par MAC GEEHAM, dans lesquels était relevée la coïncidence d'atrésie des voies biliaires et d'érythroblastose.

- Enfin en 1961, ZHUKOVETS (22) consacre un article important à l'étude de l'hématopoïèse hépatique chez les enfants atteints de maladie hémolytique. Il relève la présence d'altérations cirrhotiques du foie chez 5 des 30 cas étudiés.

Deux de ces enfants morts 25 et 30 minutes après leur naissance présentaient un début de cirrhose et les 3 autres (1 mort-né - 2 décédés à 1 et 2 mois) des lésions de "cirrhose mixte ou annulaire avec régénération cellulaire, néo-canalicules biliaires et formation de foyers d'hématopoïèse intensive notamment dans le tissu conjonctif".

Mais comme il est fait mention d'une coexistence de l'ictère avec une atrésie des voies biliaires on peut se demander à nouveau dans quelle mesure cette anomalie n'a pas été à l'origine des lésions décrites par l'auteur.

oOo

III. - RESUME DES OBSERVATIONS DANS LESQUELLES DES CORRELATIONS ONT PU ETRE ETABLIES ENTRE L'EXISTENCE ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UN ETAT PRE-CIRRHOTIQUE OU CIRRHOTIQUE DU FOIE, ET LA MALADIE HEMOLYTIQUE.

I. - ISOIMMUNISATION PROBABLE MAIS NON CERTAINE.

A - AVANT LA DECOUVERTE DU FACTEUR Rh.

- HAWSKLEY et LIGHTWOOD (9) : 4 observations d'érythroblastose avec ictère grave.

Observation n° 9

- 3ème enfant (2 premiers enfants bien portants, 2 fausses couches) - B.W. négatif.
- ictère précoce apparu le deuxième jour de la vie, ayant persisté jusqu'à la mort survenue à l'âge de 6 semaines, après hémorragies.
- A l'autopsie : très gros foie.
- L'examen histologique du foie montre une "précoce cirrhose hépatique" :
    - dégénérescence des cellules hépatiques qui sont infiltrées de pigments biliaires - avec nombreuses vacuoles et disparition de certains noyaux.
    - dissociation très marquée des travées hépatiques.
    - présence d'une stase biliaire.
    - vaisseaux capillaires congestifs.
    - nombreux éléments sanguins immatures.

- présence d'une fine fibrose, particulièrement aux endroits où la destruction hépatique est la plus nette ; en partie péricellulaire, autour de groupes de cellules atrophiées et réalisant des plages d'union entre les espaces portes.

Observation n° 10

- 3ème enfant (le premier mort à la naissance - le 2ème enfant mort né)
- ictère précoce apparu le 2ème jour de la vie d'intensité progressivement croissante - évoquant la possibilité d'une oblitération congénitale des voies biliaires.
- Hépatosplénomégalie
- mort à l'âge de 5 semaines, après un tableau d'infection intestinale.
- L'examen histologique du foie montre un "début évident de cirrhose" :
    - dégénérescence des cellules hépatiques (caryokinèse des noyaux - vacuoles) avec pigments biliaires et hémosidérose massive.
    - Groupes de cellules hépatiques séparées en îlots par un important tissu fibreux - La fibrose est très répandue, récente, prédominant au niveau des espaces et des veines centrolobulaires.
    - Aucun foyer hématopoïétique retrouvé.

Observation n° 11

- 1er enfant (1 fausse couche antérieure, 1 enfant mort-né à 2 ans).
- ictère présent dès la naissance, s'étant prolongé jusqu'à la mort survenue à l'âge de 3 mois 1/2, après un tableau d'infection et d'hémorragies.
- B.W. négatif
- l'examen histologique du foie montre l'existence d'une "cirrhose lobulaire" :
    - modifications dégénératives des cellules hépatiques (aspects post-mortem)

- cirrhose de type mixte : tissu fibreux entourant les cellules individuelles ou des groupes de cellules - dans certains endroits, condensations de tissu fibreux, notamment dans les espaces portes et autour des vaisseaux
- présence de foyers d'hématopoïèse
- pas de néo canalicules biliaires.

Observation n° 12

- 2ème enfant (1er enfant bien portant)
- ictère croissant jusqu'à la 4ème semaine - moelena à 3 semaines
- mort à 7 semaines, dans un tableau de convulsions et d'hémorragie cérébrale.
- l'examen histologique du foie montre la présence d'une "cirrhose périlobulaire" :
  - dégénérescence des cellules hépatiques (vacuoles - cytolyse) contenant beaucoup de pigments biliaires
  - canaux biliaires normaux
  - infiltration importante d'éléments sanguins immatures
  - importante fibrose intercellulaire, prédominant autour des espaces portes.

LIGHTWOOD (12) : 3 cas d'érythroblastose avec ictère grave néonatal.

- Leur tableau clinique a été identique à celui d'une atrésie congénitale des voies biliaires.
- Ictère ayant persisté jusqu'à la mort survenue respectivement à l'âge de 3 semaines 1/2, 11 semaines et 3 mois 1/2.
- L'autopsie a révélé : de gros vaisseaux biliaires normaux - canaux intrahépatiques avec thrombi biliaires - présence de lésions des cellules hépatiques, et cirrhose.

CRAIG (5) : 4 cas dans lesquels l'examen histologique du foie révèla l'association de nécrose et fibrose.

1er cas :

- 4ème enfant (2 enfants vivants, 1 enfant mort d'érythroblastose).
- tableau d'anémie importante.
- survie une 1/2 heure.

2ème cas :

- 7ème enfant (les 4 premiers vivants et bien portants - le 5ème mort né - le 6ème mort né macéré).
- accouchement à la 38ème semaine
- mort quelques minutes après la naissance

3ème cas :

- 12ème enfant mort né - (8 enfants normaux - 9ème mort né - 10 ème ictérique et oedémateux mort-né - 11ème ayant vécu 48 heures et diagnostic post mortem d'érythroblastose).

4ème cas :

- 4ème enfant (2 premiers enfants normaux - 3ème ictérique le 1er jour de la vie).
- mort à 2 jours.

Dans chacun de ces cas, l'examen histologique du foie a montré l'existence de :

- une intense érythropoïèse
- une stase biliaire canaliculaire marquée
- une nécrose parenchymateuse plus ou moins importante, diffuse.
- une fibrose portale et lobulaire avec prolifération des canaux biliaires.

B. - SANS CONFIRMATION SEROLOGIQUE

CHAPTAL, CAZAL et BERTRAND (3) : observation d'une enfant examinée pour la première fois à l'âge de 2 mois 10 jours.

- Il s'agissait d'une 3ème enfant de parents appartenant à des groupes Rh incompatibles. Le groupe sanguin de l'enfant n'a pas été déterminé.

- Elle a présenté un ictère tardif prolongé, avec hépatosplénomégalie.

- La ponction biosique pratiquée a montré l'association de sclérose hépatique non inflammatoire, non extensive, et de la persistance de foyers hématopoïétiques.

II. - ISOIMMUNISATION RH CERTAINE.

LIGHTWOOD et BODIAN (13) : 2 observations

1ère Observation

- Troisième enfant d'une famille où parents et enfants sont bien portants :

  - groupe sanguin de la mère Rh - taux d'agglutinines important.
  - groupe sanguin du père Rh + homozygote
  - enfant de groupe Rh +

- A son admission à l'hôpital, l'enfant est âgée de 7 semaines et présente un ictère apparu dès la naissance.
- tableau d'ascite
- mort 3 jours après l'admission

- A l'autopsie : liquide très abondant dans la cavité abdominale. Le foie est très hypertrophié, ferme, de couleur brun verdâtre.

- L'examen histologique du foie montre :

  - dégénérescence des cellules hépatiques avec cirrhose péri lobulaire et multicellulaire
  - nombreux thrombi biliaires (dans les canalicules intercellulaires).
  - pas de foyer érythropoïétique.

2ème Observation :

- Quatrième enfant (1 fausse couche antérieure - 2 enfants morts à 3 et 10 semaines).

Groupe sanguin de l'enfant Rh +, celui de la mère Rh -, taux important d'agglutinines anti Rh chez la mère, groupe sanguin du père Rh_1 Rh_1.

- L'enfant est hospitalisé une première fois à l'âge de 6 semaines, pour anémie importante - pas de notion d'ictère néonatal - un traitement martial est prescrit.

- Deuxième hospitalisation, à 5 mois 1/2, pour hypotrophie globale.
- Hépatomégalie énorme - pas de splénomégalie - pas d'ascite - pas d'ictère - B.W. négatif.

- 3 semaines plus tard, l'enfant est emporté dans un tableau d'infection avec diarrhée, ictère et hématémèse.

- A l'autopsie : foie énorme, ferme, à la surface granuleuse - canaux biliaires normaux.

- L'examen histologique du foie révèle :

  - fibrose jeune, portale et périlobulaire entourant de petits groupes de cellules
  - nombreuses vacuoles présentes dans les cellules hépatiques.
  - thrombi biliaires intercellulaires.

BESSIS (2) : étude anatomopathologique de 2 enfants décédés dans un tableau d'anasarque foeto placentaire.

Aucune précision n'est fournie sur les grossesses et la date de décès de ces enfants.

1er cas :

- Enfant présentant des lésions multiples intéressant les reins qui révèlent un aspect kystique et le foie.
- Examen histologique du foie :
  - cellules hépatiques assez disloquées par l'oedème et les foyers hématopoïétiques, mais peu lésées.
  - par contre autour de chaque espace, vastes placards de sclérose arrondis nettement limités, tout à fait réguliers et bordés par une zone d'infiltration lymphocytaire.
  - grand nombre de néocanalicules biliaires hyperplasiques, mais aucune disposition kystique, ni ouverture béante, ni cellules bordantes aplaties.
  - nombreux histiocytes et eosinophiles tissulaires, dans la zone de ces canalisations.

2ème cas :

Lésions hépatiques plus diffuses et plus importantes : vastes zone de nécrose des cellules hépatiques, voisinant avec des zones d'apparence hyperplasique.

ZOLLINGER (23) : examens anatomopathologiques de 9 cas de cirrhose biliaire diffuse, due à la maladie hémolytique, parmi les 30 cas de cirrhose du nourrisson d'origines diverses, étudiés par l'auteur (observations de 10 à 18).

Peu de renseignements cliniques sont fournis sur ces enfants : tous décédés après l'évolution d'un ictère plus ou moins important, à un âge s'étalant de 3 semaines à 4 mois 1/2. Deux d'entre eux (cas 15 et 17) avaient pré-

senté un tableau d'ictère rétentionnel particulièrement net.

Sur les antécédents familiaux de 2 d'entre eux, (cas 14 et 17), on ne trouve signalé que la mort de 2 frère et soeur précédents, l'un d'ictère grave néonatal, l'autre d'ictère nucléaire.

A l'autopsie : on note l'hypertrophie du foie qui présente une couleur brunâtre - la présence d'ascite dans 2 cas (cas 11 et 17) pas d'anomalie des voies biliaires.

- Examen histologique du foie :

  - La cirrhose biliaire diffuse réalisée dans tous ces cas, se traduit par une augmentation fine, diffuse du tissu conjonctif intra-lobulaire : les fibres collagènes entourent chaque cellule hépatique ou groupe de cellules, bouleversant et dissociant les travées hépatiques. Ceci est d'autant plus marqué que l'enfant est plus jeune.

  - Dégénérescence des cellules hépatiques et des cellules de Kuppfer, . dans tous les cas - dans les cas les plus jeunes, les cellules sont très grandes et gonflées. Dans les cas plus vieux (cas 16), nettement atrophiées.

  - Présence constance de foyers hématopoïétiques, et plus la survie de l'enfant a été grande, plus nombreux sont les lymphocytes qui se trouvent à côté de ces foyers. Disparition de ces foyers hématopoïétiques à l'âge de 11 semaines (Cas 17).

  - Grosse surcharge pigmentaire dans les cellules hépatiques et les cellules de Kuppfer. .

  - Prolifération de canaux biliaires, constatée partout dans le parenchyme, transformant les travées cellulaires en pseudo canalicules biliaires (cas 12 - 14 - 15 - 17 - 18).

CRAIG (5) :

1 - 6 cas de nécrose isolée, chez des enfants présentant une incompatibilité Rh certaine.

- enfants décédés les 1er et 2ème jour de leur vie, (5 d'ictère nucléaire).

- Examen histologique du foie :

  - érythropoïèse plus ou moins importante
  - stase biliaire inconstante
  - nombreuses petites aires de nécrose multilobulaires
  - infiltration polynucléaire des cellules parenchymateuses.

2 - deux cas de cirrhose du foie

- enfants décédés après ictère grave prolongé, le 1er à l'âge de 6 semaines, et l'autre à 3 semaines.

- Examen histologique du foie :

  - discrète activité érythropoïétique
  - cirrhose : active nécrose parenchymateuse et régénération hépatique.
  - présence de stase biliaire dans les canalicules.

ZHUKOVETS (22) : 5 observations de maladie hémolytique

- 2 enfants décédés 25 et 30 minutes après la naissance, chez lesquels l'examen histologique du foie a mis en évidence un début de cirrhose.

- 3 autres enfants dont 1 mort-né, et 2 ayant vécu 1 et 2 mois, chez lesquels l'examen histologique du foie a montré une cirrhose mixte ou annulaire, avec régénération des cellules hépatiques.

oOo

IV. - NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES

1ère Observation :

Madame P.L..... 34 ans fut suivie régulièrement et de façon fréquente au cours de sa quinzième grossesse ; et ceci en raison des nombreux accidents obstétricaux qu'elle avait présentés au cours des grossesses antérieures.

Elle appartient au groupe sanguin ARh - et présente des signes sérologiques d'isoimmunisation. Son mari qui fut procréateur de tous ses enfants, est ARh +.

- Entre 1943 et 1949 : elle a eu :

- 6 enfants nés vivants, bien portants et qui n'ont présenté aucun ictère néonatal (l'un d'eux est décédé accidentellement).

- En 1949, à l'occasion de son sixième accouchement, à Caen, elle reçut 4 transfusions pour hémorragies probablement dues à une rétention placentaire.

- En 1951, un 7ème enfant naquit vivant, anémique et chétif. Il est actuellement en vie et ne présente aucun trouble du développement psychomoteur.

- Entre 1952 et 1959, apparaissent 7 nouvelles grossesses : 5 aboutiront prématurément à la naissance de morts-nés, et dans 2 cas, à celle d'anasarques foetoplacentaires, qui décèderont très rapidement, quelques minutes après la naissance.

- Pas d'antécédent notable (B.W. négatif).

- Cette femme sera hospitalisée à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, à la fin du mois de février 1960, alors qu'elle était enceinte de 5 mois, pour mise en observation et bilan biologique. La grossesse se déroulera à peu près normalement mise à part, l'apparition d'un excès de liquide modéré.

. Bilan rénal normal

. Dosages hormonaux normaux jusqu'au sixième mois de grossesse, puis l'élimination urinaire des oestrogènes un peu insuffisante justifie l'institution d'un traitement au distilbène.

. Test de Combs positif au 1/16 à 7 mois 1/2 de grossesse.

- Le 20 avril 1960, en raison d'une diminution nette des mouvements actifs du foetus depuis plusieurs jours, la décision sera prise de déclencher l'accouchement au terme de 7 mois 1/2. Une ponction amniotique est faite quelques instants auparavant, dont les résultats n'ont pu être retrouvés.

Naissance d'un enfant vivant de sexe féminin qui pèse 2180 gr, de groupe A Rh +, et test de Coombs direct positif. Tableau d'anasarque typique avec signes hémorragiques (ecchymoses et taches purpuriques au niveau de la face, du tronc et des membres supérieurs) - énorme foie,-grosse rate - circulation collatérale. -

- L'enfant subit 2 exsanguino transfusions à 2 heures d'intervalle - état précaire - crises d'apnée avec cyanose.

- Décédé le lendemain à la 21ème heure.
Poids du placenta : 1000 gr.

Autopsie (Docteur CAMENEN).

- Crâne : Décortication extra-duremérienne

- nombreuses hémorragies de la table interne des os de la convexité.
- pas d'hémorragie méningée
- oedème gélatineux très important des méninges

- aspect macroscopique du cerveau : piqueté purpurique de centre ovale à la hauteur des corps du ventricule latéral. Ramollissement hémorragique franc de la substance blanche péri ventriculaire à la hauteur du carrefour gauche. Même aspect piqueté au niveau du cortex cérébelleux.

- Thorax

  - Le coeur pèse 30 gr : hypertrophie et dilatation des oreillettes, surtout de l'oreillette droite.

    . Ventricule droit petit
    . Ventricule gauche important, de volume normal
    . Pas de malformation vasculaire ou orificielle

  - Les poumons sont congestifs - nombreux foyers sombres, qui sembleraient être des infarctus, surtout à droite.

- Abdomen :

  - Il existe une ascite : liquide jaune (20 cc. environ)
  - Le foie hypertrophié pèse 133 gr, de couleur verdâtre
  - La rate pèse 22 gr.

Examen histologique :

- Le foie présente un aspect inhabituel et anormal. Il existe une réaction érythropoïétique moyenne, avec nombreux érythroblastes par foyers espacés occupant les sinusoïdes ; ceux-ci sont très souvent dilatés par un oedème important.

Mais surtout on est frappé par l'existence d'une sclérose jeune, fibrillaire, peu cellulaire, dissociant les travées hépatiques, les morcellant par petits paquets. Cette sclérose est diffuse, sans agencement particulier, et semble plutôt avoir pour point de départ les espaces portes ; ceux-ci ont également un feutrage scléro conjonctif accentué, et infiltré de nombreux éléments hématiques, d'érythroblastes, mais en général leurs constituants

sont en nombre normal. Toutefois, quelques-uns ont 3 ou 4 canalicules biliaires qui sont peut-être une amorce de néo formations biliaires. Mais, il semble plutôt que le plus souvent ces canalicules soient bousculés, comprimés par cette sclérose. Dans ces espaces portes, il existe aussi une réaction érythropoïétique.

Enfin l'importance de cette sclérose est variable suivant les points examinés.

- Les travées cellulaires sont elles-mêmes très anormales, le plus souvent nécrosées (mais cette nécrose est vraisemblablement post-mortem) avec surcharge pigmentaire ocre.

- Rate : oedème important dilatant les capillaires
  - congestion très modérée
  - importante hyperplasie de la charpente réticulo endothéliale.
  - pas de structure folliculaire

- Poumons : normaux, les parois alvéolaires ayant gardé leur aspect embryonnaire (cellules alvéolaires cubiques).
  - nombreux foyers d'infarcissement, mais pas de thrombose visible.
  - ces deux poumons sont bien déplissés ; il n'y a pas de phénomène inflammatoire.

- Myocarde : aspect oedémateux et dégénératif (vacuolaire souvent) tel qu'on le rencontre dans l'asystolie.

- Surrénales normales

- Reins oedémateux et un peu congestifs - normaux

- Pancréas normal, à part un oedème assez important.

- Duodenum normal

- Thymus : de structure normale mais il est le siège d'une réaction erythroblastosique intense.

- Cerveau : congestion des vaisseaux de la substance blanche et petites hémorragies diapédétiques surtout dans la région périventriculaire postérieure.

A ce niveau, oedème de la substance blanche : nombreuses vacuoles, cellules de type astrocytaire, plus grosses et plus claires ; halos clairs autour des cellules gliales. Quelques cellules hématogènes : polynucléaires et rares mononucléaires ; pas d'activation histiocytaire.

Les veines sous-ventriculaires dans la zone matricielle sont dilatées mais non rompues.

Dans le reste de la substance blanche, majorité de grosses cellules claires "type astrocytes" et minorité de cellules d'allure oligogliques. Ces dernières ont très rarement un lambeau de protoplasme éosinophile.

- Le cortex est apparemment normal ainsi que les noyaux gris centraux.

En conclusion, stase vasculaire et oedème de la substance blanche périventriculaire postérieure.

2ème Observation

Madame L. N.... 28 ans est adressée le 14 juin 1960, à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, au septième mois de sa troisième grossesse, pour isoimmunisation Rh, associée à une toxémie gravidique importante.

- Antécédents obstétricaux :

. Première grossesse en 1955 avec toxémie accouchement normal à terme d'un garçon pesant 3360 gr bien portant (groupe sanguin ?).

. 2ème grossesse en 1958, normale - accouchement à terme d'une fille pesant 3650 gr, Rh +, et qui présenta un ictère si important qu'il nécessita, seulement au troisième jour, son transport à l'hôpital Saint-Antoine. L'enfant fut exsanguinée 3 fois, et son état neurologique était très grave (reflexes archaïques absents - cri cérébral - trémulations, mais pas de mouvement anormaux).

Par la suite, cette enfant présenta une crise convulsive à l'âge de 8 mois. L'électroencéphalogramme enregistré 9 jours après cette crise comporte des tracés de veille et de sommeil anormaux :

a - veille : trop actif - nombreux potentiels pointus
b - sommeil : trop rapide et pointu
c - réactions d'éveil anormales (Docteur N. Monod).

- A 13 mois, l'installation d'un état de mal impose son hospitalisation à l'hôpitalBretonneau ; le bilan alors établi conclut à une tétanie.

- Cette enfant suivie régulièrement n'a plus manifesté par la suite aucun incident convulsif. Elle a eu un développement psychomoteur un peu lent mais normal. Cependant, le tracé électroencéphalographique (à l'âge de 3 ans 1/2) révèle encore :

a) - un tracé de veille normal
b) - des bouffées bilatérales synchrones au cours de l'endormissement et du sommeil léger.
c) - une réaction d'éveil durable
d) - une hyperactivité rolandique.

Par ailleurs, on relève dans les autres antécédents maternels :

- l'existence d'un souffle cardiaque découvert à l'âge de 12 ans, à la suite d'un RAA.

- celle d'une anémie grave survenue après le 2ème accouchement.

La patiente n'a eu par contre aucune transfusion sanguine ; ni aucune maladie infectieuse durant sa dernière grossesse : elle n'a en particulier pas eu d'hépatite.

- Son B.W. est négatif.

Nous n'avons que peu de renseignements sur l'évolution de cette grossesse ; nous savons cependant qu'avant son admission à l'hôpital Saint-Antoine, cette femme aurait eu d'une part, une albuminurie massive dont la date d'apparition n'a pu être précisée, et une hypertension de l'ordre de 19-12 ; d'autre part, les examens serologiques effectués 15 jours avant l'admission, chez cette femme 0 Rh - auraient montré l'existence d'un test de Coombs indirect positif au 1/4 aux globules rouges trypsinisés. Le groupe sanguin du procréateur était 0 Rh +.

Le lendemain de son admission, le 15 juin 1960, à 16 h 10, la patiente accouche prématurément et spontanément à 7 mois environ, d'un enfant vivant de sexe féminin, présentant un tableau d'anasarque, qui pèse 2080 gr, de groupe ORh +, et test de Coombs direct positif.

Aspect monstrueux surtout par l'oedème de la tête et du cou - ecchymoses nombreuses - pâleur.

- Exsanguino transfusion immédiate
- Décès une heure après la naissance

Délivrance :

- gros cordon gras, très gélatineux
- placenta très oedématié infarci "chair à saucisse" pesant 1690 gr.

Autopsie : (Docteur CAMENEN)

- <u>Crâne</u> : Décortication extra duremérienne.

- pas d'hémorragie méningée
- oedème péricérébral très discret
- hémorragies sous duremériennes des tables externe et interne.
- oedème sous cutané énorme
- le cerveau a un aspect macroscopique peu normal.

Thorax :

- oedème pariétal très important
- épanchement pleural bilatéral peu abondant (2 cc de chaque côté).
- poumons très petits livides
- coeur très gros : 26 gr avec très grosse oreillette droite, paroi ventriculaire droite et gauche également très épaisse. Ventricules de volume normal - petite oreillette gauche.
- péricardite : liquide jaune foncé avec débris fibrineux (aspect blanc jaune) 10 cc environ.

Abdomen :

- ascite pratiquement inexistante
- énorme rate 46 gr
- foie très gros pour l'âge du foetus, 122 gr - vert olive dur - - la vésicule ne contient pas de bile, mais seulement du mucus incolore.
- énorme distension veineuse : veine cave - veine ombilicale - - veine splénique - canal d'Arantius en continuité avec la veine ombilicale - veines sus-hépatiques nombreuses veines sus-hépatiques accessoires se jetant dans la veine cave.
- intestins petits
- surrénales : d'aspect très hémorragique
- reins très congestifs.

Examen histologique :

Le foie présente un aspect anormal caractérisé par un oedème important qui dilate les capillaires sinusoïdes inter-trabéculaires, une réaction érythropoïetique relativement importante, à prédominance érythroblastosique siègeant peut être plus fréquemment au niveau des espaces portes et une nécrose des travées hépatiques (qui semble due plus à un processus de cadavérisation qu'à une lésion pathologique). Ces travées hépatiques sont souvent le siège d'une surcharge pigmentaire ocre.

Mais le fait le plus caractéristique est l'accentuation très importante du feutrage scléro-conjonctif (bien mis en évidence par les colorations trichromiques électives du collagène) des espaces portes, et partant de ceux-ci pour ébaucher de façon très nette un encerclement des lobules hépatiques. Ce feutrage fibrillaire, peu cellulaire, s'insinue dans le lobule hépatique, morcelant les travées cellulaires par petits paquets de 3 à 4 cellules.

Les constituants des espaces portes semblent normaux, et on ne note pas de multiplication des canaux biliaires qui, au contraire sont plutôt bousculés et comprimés par cette sclérose.

- La rate : est homogène, sans structure folliculaire, aux sinusoïdes dilatés par l'oedème et bourrés de nombreux éléments sanguins immatures, à prédominance érythroblastique.

- Surrénales : de structure normale - congestive - infiltrées de nombreux érythroblastes.

- Reins : de structure normale - très intense infiltration d'éléments sanguins immatures, à prédominance érythroblastique.

- Hypophyse : bien conservée - riche en cellules eosinophiles et dont la structure est normale pour un foetus de cet âge (aspect pseudo acineux de la zone postérieure de l'antehypophyse).

- Myocarde : très oedémateux avec vacuolisation fréquente des faisceaux musculaires, rappelant les aspects rencontrés dans l'asystolie.
- Poumons : compacts - alvéoles collabées, aux parois épaisses - d'aspect foetal, parcourues par des capillaires assez congestifs.
- Pancréas : normal - riche en îlots de Langerhans
- Grêle : normal
- Thyroïde : normale - active - sans colloïde
- Thymus : normal

3ème Observation

Madame S. B..... 37 ans, Ve geste, fut adressée en mai 1961 par son médecin à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, en raison de son passé obstétrical (décès d'un enfant antérieur, à la suite d'un ictère).

Les trois premiers enfants sont nés successivement en 1946, 1952, 1954, à terme et n'ont présenté aucun incident dans leur période neo-natale. Ils sont actuellement bien portants. Ils se sont avérés par la suite appartenir aux groupes sanguins suivants : A Rh -, 0 Rh +, A Rh +.

Le quatrième est né en 1955. Il a présenté dès sa naissance un ictère hémolytique, non exsanguino transfusé (accouchement en clinique dans l'Ardèche) et est décédé au 5ème jour de cette affection.

Aucune recherche d'agglutinines ne fut effectuée, à cette époque.

La connaissance de cet antécédent conduisit cependant à rechercher le groupe de la mère qui s'avéra appartenir au groupe Rh négatif.

Cette femme n'a eu aucun autre antécédent personnel notable :

- pas de fausse couche - pas de transfusion -

- pas d'hétéro-hémothérapie
- B.W. négatif

Au moment de son admission à l'hôpital Saint-Antoine, Mme S. B... enceinte de 6 mois, présentait un excès de liquide, un oedème énorme des membres inférieures et surtout une isoimmunisation Rh importante :

- Le dernier test de Coombs indirect effectué quelques jours avant son admission était en effet positif au 1/48 aux globules rouges trypsinisés.

On ne possède aucun autre renseignement sur l'évolution serologique antérieure ; jusqu'alors la grossesse cliniquement s'était déroulée normalement.

Madame S. B.... accouchera spontanément le 29 mai 1961, au terme de 6 mois : naissance d'une fille respirant à peine et qui présente un anasarque si important, au point de nécessiter une ponction immédiate d'ascite.

Avant même qu'aucune intervention n'ait pu être envisagée, l'enfant décèdera 15 minutes après sa naissance.

- Poids de l'enfant : 2400 gr
- délivrance : 1800 gr.

Le liquide retiré ne put pour des raisons matérielles être examiné.

Autopsie (Docteur CAMENEN)

Foetus présentant un énorme oedeme généralisé :
les téguments, le médiastin, les muscles sont infiltrés.

Il existe :

- une ascité qui a été ponctionnée (150 cc) immédiatement après la naissance
- un épanchement pleural bilatéral moins important (environ 60 cc de chaque côté).
- une péricardite avec épanchement (1, 5 cc)

- Le cerveau présente un énorme oedème gélatineux pericérébral,
- Le foie pèse 87 gr, sa couleur est sensiblement normale
- La rate pèse 14 gr
- La veine est de calibre normal

Tous les viscères ont une morphologie normale, mais sont très pâles.

Examen histologique :

- Le foie : importante réaction érythropoïètique avec nombreux érythroblastes.
  - travées cellulaires assez nécrosées (phénomène dû en majeure partie à la nécrose de cadavérisation) avec surcharge pigmentaire ocre.
  - sinusoïdes intertrabéculaires dilatés par l'oedème, bourrés d'éléments sanguins immatures.

Il existe une nette et importante accentuation du feutrage scléro conjonctif des espaces portes , qui déborde la surface normale des espaces portes, et tend à s'insinuer autour et dans les lobules hépatiques. Cette accentuation du feutrage scléroconjonctif est peu cellulaire, bien mis en évidence par les colorations électives du collagène (bleu et vert Masson par exemple), et ne paraît pas s'accompagner de neo-formation de canalicules biliaires ; au contraire, ces canalicules paraissent plutôt comprimés par cette sclérose.

- Rate : homogénéisée, sans structure folliculaire - sinusoïdes modéremment dilatés par l'oedème. Forte infiltration d'érythroblastes

- Surrénales : nécrose cadavérique très importante, mais la structure histologique semble normale.

- Reins : oedème important du stroma siègeant au niveau des tubes droits, mais respectant les pyramides calicielles et la zone glomérulaire.

- pas d'infiltration érythroblastique
- pas de lésion particulière de l'épithelium tubulaire ou glomérulaire ni du système vasculaire.

- Myocarde : faisceaux musculaires normaux, séparés par un oedème assez important. Charge glycogénique très appréciable.

- Poumons : très peu déplissés - ayant gardé l'aspect foetal typique des cellules alvéolaires.

- Cerveau : macroscopiquement et microscopiquement normal.

oOo

V. - ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES SUR L'ATTEINTE HEPATIQUE AU COURS DE L'ISOIMMUNISATION AU FACTEUR RH.

I. - LESIONS HABITUELLES.

Dans l'ensemble, les lésions hépatiques constatées chez des enfants atteints d'isoimmunisation, et morts peu de temps après leur naissance sont assez banales.

. Elles témoignent à la fois :

- de l'effort fait par l'organisme pendant la vie foetale, pour lutter contre l'anémie causée par l'affection, effort qui se traduit par la persistance chez ces nouveaux-nés, de nombreux foyers hématopoïètiques actifs.

- de la défaillance cardio vasculaire et de l'encombrement circulatoire qui existent dans ces cas, et qui constituent d'ailleurs les causes principales des décès. Elles provoquent au niveau de cet organe, la présence d'un oedème important qui distend les espaces intercellulaires, dilate les capillaires, par ailleurs largement encombrés d'éléments sanguins immatures.

. A ces lésions, s'ajoutent la présence presque constante d'amas pigmentaires (vraisemblablement dûs à l'accumulation d'hémosidérine) et qui siègent surtout dans les cellules hépatiques. Enfin, dans les cas où existe une stase biliaire, il est possible de noter la présence de thrombi biliaires intracapillaires.

LANE LIBRARY, LANDON UNIVERSITY

. Toutes ces lésions contrastent avec :

- l'atteinte peu marquée de la cellule hépatique (10 bis)
- l'absence habituelle de réaction mésenchymateuse : le tissu réticulo endothélial en particulier est peu touché, n'est pour ainsi dire jamais hyperplasié, de sorte qu'aucune tendance à la fibrose n'est généralement notée.
- enfin l'absence de tout foyer hémorragique.

II. - LESIONS DE CARACTERE EXCEPTIONNEL

- nécrose
- fibrose ou sclérose
- cirrhose
- modifications des canaux biliaires

A. - Des lésions de nécrose ont en effet été observées par certains auteurs (1 - 2) et en particulier par CRAIG (5).

Elles prêtent cependant à discussion car leur aspect est en effet loin d'être entièrement démonstratif. On peut se demander en particulier, si dans certaines observations, les aspects relatés n'ont pas été seulement le reflet d'altérations cellulaires d'ordre cadavérique. Il ne faut pas oublier en effet que l'importance de l'hémolyse créée par l'isoimmunisation a pour corollaire une souffrance intime des parenchymes, et qu'elle aboutit à une fragilisation nettement marquée des cellules hépatiques. Celles-ci seront donc plus particulièrement exposées en un temps très court, à une mortification qui se traduira par un aspect très proche de celui que ces auteurs ont décrit sous le nom de "nécrose". En fait, aucune précision n'ayant été fournie sur le mode desprélèvements et sur les conditions dans lesquelles ceux-ci ont été faits, il est difficile de conclure. Nous verrons plus loin que nos propres observations peuvent d'ailleurs, sur ce point, prêter à de telles critiques.

B. - Les lésions fibreuses ou scléreuses méritent par contre de retenir plus l'attention. Dans la plupart des cas (9 - 2 - 3 - 5 - 22) où elles ont été décrites, elles se sont caractérisées par une accentuation anormale du feutrage conjonctif réalisant un aspect de sclérose jeune, qui prédominait au niveau des espaces portes.

Dans l'un des 2 cas rapportés par BESSIS (2) elle réalisait "autour de chaque espace une sorte de vastes placards de sclérose arrondis. Les limites de ces placards étaient très nettes tout à fait régulières et bordées par une zone d'infiltration lymphocytaire. Au contact de cette zone et vers l'intérieur fibreux de ces placards, se trouvaient un grand nombre de néo canalicules biliaires hyperplasiques". Le caractère de ces lésions a conduit l'auteur à les interpréter comme l'expression d'une "sclérose post dégénérative".

- CRAIG (5) de son côté a insisté sur le caractère portal et lobulaire des lésions fibreuses qu'il a pu relever. Dans toutes ces observations qui ont le défaut de dater d'une période antérieure à la découverte du facteur Rh, cette fibrose n'était jamais isolée, mais s'associait à des aires de nécrose, à une régénération parenchymateuse, et à une prolifération des canaux biliaires.

C. - Les lésions cirrhotiques gardent un caractère beaucoup plus exceptionnel. Elles ont été décrites surtout par ZOLLINGER (23) qui le premier a essayé d'en préciser les caractères. Pour cet auteur, le début de la cirrhose biliaire diffuse ainsi constatée s'effectuerait tout d'abord autour des lésions capillaires primitives créées par l'hémolyse ; cette altération des capillaires déterminerait une augmentation et une transformation collagène du tissu grillagé de soutien, et finalement aboutirait à des lésions dégénératives des cellules parenchymateuses du foie. L'ensemble réaliserait un état que ZOLLINGER désigne du nom d' "hépatose".

D. - Enfin, dans un certain nombre de cas, aux lésions précédentes, s'ajouteraient des modifications plus ou moins importantes des canaux biliaires.

Ceux-ci peuvent être soit oblitérés, soit même en voie d'atrésie. De tels aspects coïncident presque toujours avec une stase biliaire plus ou moins importante, et parfois même avec la présence de néo-canalicules (2 - 23). Rarement isolés, ils s'associent au surplus dans la plupart des cas, à des lésions fibreuses identiques à celles ci-dessus mentionnées.

Dans certains cas, l'atrésie a été telle que les auteurs qui l'ont observée (18 - 19 - 15) ont été conduit à se demander s'il s'agissait d'une conséquence directe du processus hémolytique et de la stase biliaire par accumulation des pigments. Nous y reviendrons plus loin.

oOo

VI. - PLACE DE NOS OBSERVATIONS ET INTERPRETATION

I. - DESCRIPTION DES LESIONS HEPATIQUES, CONSTATEES DANS NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES. -

Les lésions hépatiques présentées par les 3 malades dont nous rapportons les observations, appartiennent, à des degrés divers aux différentes types qui viennent d'être décrits.

1 - On y retrouve en particulier l'oedème très important, la dilatation très nette des capillaires, l'existence de très nombreux foyers érythropoïètiques, d'une surcharge pigmentaire accusée ; tous caractères communément observés en cours de l'atteinte hépatique de la maladie hémolytique. Aussi, nous ne nous y attarderons pas.

2 - Par contre, il existe, dans ces 3 cas, des altérations cellulaires étendues dont l'aspect rappelle celui auquel certains auteurs accolent l'étiquette de "nécrose".

Mais si nous retenons leur caractère diffus, le fait qu'elles intéressent surtout le protoplasme (qui prend un aspect trouble, parfois granuleux, pulvérulent, se rétractant à distance de la membrane cellulaire), et qu'elles respectent presqu'intégralement le noyau, nous sommes conduits à penser qu'il s'est agi en fait d'altérations non pathologiques, mais cadavériques. Ceci est d'autant plus probable qu'en l'occurence, les prélèvements ont été faits dans

de mauvaises conditions (plus de 24 heures après le décès), et qu'il s'agissait de foies particulièrement vulnérables d'enfants atteints d'anasarques importants.

3. - La présence inhabituelle de lésions scléreuses étendues est le fait qui nous a paru le plus frappant.

Il s'agit d'une sclérose fibrillaire, peu cellulaire, diffuse et inégalement répartie. Elle prédomine toujours au niveau des espaces portes, et partant de ceux-ci, amorce un encerclement des lobules hépatiques (cet aspect est surtout net dans la deuxième observation). Cette sclérose s'insinue en outre dans les lobules hépatiques ; très marquée en certains endroits, elle dissocie les travées hépatiques, provoquant leur morcellement par petits paquets de 3 ou 4 cellules ; ce morcellement est surtout net dans les régions paraportales. Ailleurs, la sclérose est moins importante, et prend un caractère plus diffus.

4. - A ces lésions de sclérose, il faut ajouter les altérations qui intéressent les canaux biliaires. Ils sont souvent déplacés, leurs parois sont aplaties, et certains aspects évoquent un début d'atrésie. On est surpris qu'en dépit de la compression assez importante qui est ainsi réalisée, il n'existe pas de stase biliaire.

5. - Enfin, on retiendra l'absence de tout néo-canalicule, fait qui contraste avec un grand nombre d'observations des autres auteurs ; mais qui parait normal, étant donnée l'absence de stase.

II. INTERPRETATION ET PLACE DE CES LESIONS

La présence de réactions mésenchymateuses aussi importantes est tout à fait exceptionnelle chez les enfants décédés des suites d'une isoimmunisation.

Elle témoigne d'un processus scléreux dont on peut d'autant plus s'étonner qu'il s'est agi d'enfants morts quelques heures après leur naissance, et chez lesquels l'ictère était encore à sa phase purement biologique. Il y a donc toute probabilité pour que le début de ce processus se soit constitué au cours de la vie foetale, et qu'il se soit même installé à une période très précoce de cette dernière, étant donné la grande prématurité de ces enfants.

Il s'agit donc là de conditions très particulières. Elles vont à l'encontre des hypothèses qui ont été le plus souvent soulevées pour expliquer l'existence de telles lésions, et qui faisaient de celles-ci, des phénomènes réactionnels à une stase biliaire intra-hépatique.

Elles seraient plusen accord avec le mécanisme invoqué par ZOLLINGER qui, nous l'avons rappelé, considérait que les altérations capillaires produites par l'hémolyse pouvait entraîner d'une part des lésions parenchymateuses, et d'autre part, une transformation collagène des fibres grillagées du tissu de soutien.

C'est également dans la même voie que s'était engagé REIFFENSTUHL lorsqu'il établissait un rapprochement entre les lésions cirrhotiques observées au cours de l'incompatibilité AB O, et celles rapportées par ZOLLINGER.

- On serait ainsi conduit à distinguer, comme l'avait d'ailleurs fait ZOLLINGER pour certains cas mixtes de cirrhose, 2 types assez particuliers de lésions :

Les unes précoces s'installeraient au cours même de la vie foetale. . Elles seraient en liaison directe avec le processus d'hémolyse auquel aboutit l'isoimmunisation. Plusieurs facteurs pourraient ainsi intervenir :

- les troubles circulatoires dus à l'encombrement des vaisseaux par les produits de l'hémolyse,
- les désordres de type nutrionnel et anoxique qui enrésultent,
- les altérations mêmes des capillaires.

L'effort intense demandé à la fonction hématopoïètique qui, à cet âge de la vie foetale, est presqu' exclusivement assumée par le foie, se traduirait en particulier par une hyperactivité du tissu réticulo endothélial, et en dernier lieu, aboutirait à une collagénisation du tissu de soutien.

C'est à un mécanisme similaire auquel fit d'ailleurs appel ZHUKOVETS en 1961, pour expliquer les lésions cirrhotiques précoces qu'il observa.

Cependant, cette hypothèse valable pour les lésions précoces déjà constituées à la naissance, telles que celles que nous venons de rapporter, ne semble pas devoir être invoquée, pour un autre type de lésions plus fréquemment constatées et relativement tardives.

- Celles-ci en effet seraient, en relation plus intime avec une cholostase biliaire, secondaire à un ictère prolongé, et réaliseraient un aspect de cirrhose biliaire diffuse.

Nous retiendrons cependant que si les ictères prolongés étaient fréquents autrefois du fait même de l'insuffisance des thérapeutiques opposées à la maladie hémolytique, ils sont actuellement devenus une complication exceptionnelle de cette affection. La rareté de ces faits explique qu'en présence de tout ictère apparu chez un enfant isoimmunisé et qui, en dépit des exsanguino-transfusions, se prolonge au-delà de plusieurs semaines, on doive penser autant à la coexistence éventuelle d'une malformation congénitale des voies biliaires, qu'à l'existence d'une complication d'un "syndrome de bile épaisse" associée ou non à un état cirrhotique.

L'intervention exploratrice envisagée et pratiquée dans certains cas, a pu parfois être un succès thérapeutique.

Enfin, à la faveur de ces mécanismes, on peut se demander, si dans les cas où il y a lieu de rattacher certaines cirrhoses tardives de la seconde enfance à l'isoimmunisation Rh, il ne s'est pas agi de processus identiques mais beaucoup plus lents. Il est possible d'admettre que ces enfants auraient pu faire un ictère néo natal si discret, qu'aucune indication d'exsanguino-transfusion n'ait été portée, et que les lésions hépatiques déjà présentes à la naissance aient continué d'évoluer lentement ; une cirrhose clinique évidente pourrait ainsi ne se manifester que quelques années après la naissance. En fait rien n'est moins certain que d'imputer la cause d'une cirrhose de la 2ème enfance, à une isoimmunisation Rh, même prouvée sérologiquement. Seul un

examen biopsique du foie rapporté dans la période néo natale pourrait confirmer cette hypothèse. D'ailleurs, les indications de l'exsanguino transfusion étant mieux précisées, de telles cirrhoses ne peuvent pratiquement plus être observées actuellement.

Peut être est-il permis cependant, d'envisager dans les cas où les enfants survivent à la maladie hémolytique, la possibilité d'une hormonothérapie cortico-surrenalienne, comme adjuvant utile de l'exsanguino transfusion. Bien que le mécanisme d'action de cette hormonothérapie soit encore mal connu, il est possible qu'elle puisse, notamment par son action anti inflammatoire, limiter les dégâts produits par l'hémolyse tant sur la cellule hépatique que sur le tissu de soutien.

oooOoooo

CONCLUSIONS

1°) - Il est classique de faire figurer la Maladie Hémolytique due à l'isoimmunisation au facteur Rh parmi les facteurs étiologiques possibles des cirrhoses congénitales.

La revue de la littérature montre cependant que les cas dans lesquels elle a pu intervenir restent exceptionnels, et qu'ils sont au surplus, de valeur très inégale.

2°) - Ils appartiennent en effet à 3 catégories de faits distincts.

a/ Certains concernent des enfants atteints depuis plusieurs années d'une cirrhose et chez lesquels l'anamnèse a révélé l'existence au cours de la période néonatale d'un ictère précoce ou prolongé. La découverte d'une incompatibilité entre le groupe Rh de l'enfant et celui de la mère a pu conduire à envisager comme probable la nature immunologique de l'ictère, et établir une relation de cause à effet entre cette affection et les lésions hépatiques.

Cependant dans la plupart de ces cas, ni la nature exacte de l'ictère, ni la preuve de son rôle n'ont pu être apportées.

b/ D'autres se rapportent à la constatation histologique de lésions scléreuses ou d'aspects cirrhotiques faites chez des nourrissons atteints de maladie hémolytique certaine et après l'évolution d'un ictère prolongé.

Dans de tels cas, la nature exacte des liens qui peuvent unir la maladie hémolytique et la cirrhose, peut être interprêtée de façon variable :

- la présence fréquente d'une stase biliaire a pu être considérée, dans la plupart des observations, comme le facteur pathogénique de la cirrhose et a conduit à rapprocher cette dernière des cirrhoses dites biliaires.

- La découverte, dans certains cas, d'une atrésie des canaux biliaires a fait par contre soulever la question de la coexistence possible de 2 types de lésions : les unes, banales en rapport avec l'hémolyse créée par l'isoimmunisation ; les autres, conséquences de l'association d'une malformation congénitale à la maladie hémolytique, et qui expliqueraient la prolongation anormale de l'ictère, facteur lui-même de cirrhose.

c/ Enfin il existe un groupe de faits à vrai dire très rares, dans lesquels la découverte anatomopathologique de lésions scléreuses ou cirrhotiques a été faite chez des nouveaux-nés très touchés par l'isoimmunisation, décédés peu de temps après leur naissance, et sans qu'aucun ictère ait eu le temps d'évoluer.

Dans de telles circonstances, les rapports entre la maladie hémolytique et les lésions hépatiques paraissent devoir être assez étroits et permettent l'établissement d'une corrélation valable entre ces 2 affections.

3°) - C'est dans ce dernier groupe que peuvent figurer nos 3 observations, recueillies à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine.

1 - Elles comportent des lésions hépatiques importantes. Certaines d'entre elles ont un aspect qui rappelle celui que l'on désigne habituellement sous le nom de "nécrose", mais qui en fait, ne font que témoigner d'une mortification cadavérique favorisée par la fragilisation des cellules hépatiques. D'autres sont de type scléreux et peuvent être considérées comme pré cirrhotiques. On retiendra leur caractère diffus, leur prédominance aux espaces portes et aux régions paraportales, leur coexistence avec les lésions banales et généralement observées chez les sujets atteints d'érythroblastose (réaction hématopoïétique intense - oedème diffus - dilatation capillaire - surcharge pigmentaire) ; tout ceci contrastant avec l'absence de stase biliaire, de néo formation

canaliculaire, et de malformation des voies biliaires.

2 - La constatation de telles lésions chez de très grands prématurés atteints d'anasarques, décédés quelques heures après leur naissance et avant même qu'un ictère important n'ait eu le temps de se manifester, permet de mettre en évidence

a/ - d'une part la corrélation non obligatoire de telles lésions et de la stase biliaire.

b/ - d'autre part, leur précocité puisqu'elles ont pu s'installer avant le 6ème mois de la vie foetale.

4°) - Il résulte de tels faits que les troubles circulatoirs, nutritionnels et anoxiques provoqués par l'hémolyse peuvent retentir très tôt au cours de la vie foetale dur le tissu hépatique. Il est possible d'admettre que l'hyperactivité érythropoïétique considérable à laquelle conduit la maladie hémolytique, retentit à son tour sur l'état du tissu réticulo endothélial, et aboutit ainsi à la collagénisation du tissu de soutien.

5°) - Enfin, la présence de telles lésions, leur évolution peut-être assez lente, pourraient en cas de survie constituer un argument supplémentaire, en faveur de l'adjonction au traitement classique qui reste l'exsanguino transfusion, d'une hormonothérapie cortico-surrenalienne.

Vu, le Président de Thèse
Professeur M. LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAAR, H.S. -
Post-mortem examination of newborn infant.
Brit. M. bull. 4 : 178 - 1946.

2 - BESSIS -
Maladie hémolytique du nouveau-né.
Paris Masson 1947

3 - CHAPTAL, J. - CAZAL, P. et BERTRAND, L. :
Cirrhose congénitale. Etude histologique d'un fragment obtenu par ponction-biopsie. Rôle étiologique probable de l'isoimmunisation par le facteur Rhésus.
Soc. Ped. Paris - 6 janvier 1948.

4 - CHAPTAL, J. et Mme de MARNIER, E. :
Sur l'étiologie des cirrhoses du foie du nourrisson et de l'enfant.
Pédiâtrie II : 316 mai-juin 1948.

5 - CRAIG John -
Séquences in the development of cirrhosis of the liver in cases of erythroblastosis fetalis.
Arch. of Path. 49 : 665 - 1950.

6 - DAVIDSON, I. -
Fetal erythroblastosis.
J.A.M.A. 127 n° 11 : 633 - 1945.

7 - DRUMMOND and WALKINS :
The Rh factor and hepatomegaly and splenomegaly in children and adolescents.
Brit. Med. J p. 984 - 1946.

8 - GERRARD, J. -
Icterus gravis and cirrhosis of the liver.
British. Med. Journal. 1 : 1385 - June 1952.

9 - HAWSKLEY and LIGHTWOOD :
A contribution of the study of erythroblastosis ; icterus gravus neonatorum.
Quaterley Journal of medecine n° 3 : 155 - 1934.

10 - HEROLD, A. -
Contribution à l'étiologie, à l'anatomopathologie et à la pathogénie de la cirrhose du foie chez l'enfant.
Helvet. Paed. Acta 10 : 427-449 août 1955.

10 bis - LACOMME, M. et BOREAU, Th.
Anatomie et physiologie pathologiques de la maladie hémolytique.
Encyclop. Med. Chirurg. Obstétrique 5068 D 30.

11 - LELONG, ALISON, LE TAN VINH, ALAGILLE et MISSISLIN :
L'ictère cholostatique pseudo malformatif chez le nourrisson
Discussion du syndrome de "bile épaisse".
Semaine des Hôp. de Paris III, 1956, 2408.

12 - LIGHTWOOD, R.C. -
Biliary obstruction in icterus gravis neonatorum
Arch. Dis. Childh. 18, 156 - 1943.

13 - LIGHTWOOD, R. et BODIAN, M. -
Biliary obstruction associated with icterus gravis neonatorum.
Arch. Dis. Childh. 21, 209. - 1946

14 - MONNET et St PIERRE :
Cirrhoses infantiles.
Pédiatrie mars 1959

15 - PAUL, P
Malformations des voies biliaires et Rhésus incompatibilité.
Acta Paediatrica 46 - 2 : 152 - 1957.

16 - POGNAN, C. -
Cirrhoses.
Encyclop. Med. Chirurg. Pédiatrie seconde enfance 26. 415.

17 - REIFFENSTUHL, G. -
Infantile Lebercirrhose und AB O Inkompatibilität .
Schw. Z. Allg. Path. Bakterio 16 : 197 - 1953.

18 - SALISACHS GUBERN :
Arch. franç. Ped. I : 68 - 1960.

19 - SKELTON et TOVEY :

The relation between congenital obliteration of the bile ducts and icterus gravis neonatorum.
Brit. Med. J. 2 : 914 - 1945

20 - TORRES-GONZALEZ :

Le facteur Rhesus et son incidence en médecine, particulièrement dans les hépato-splénomégalies.
Rev. espanola de los enfermedades del apperato digestivo et la nutricion t. 8 - 6 : 737 - 1949.

21 - WILLEMIN - CLOG, L. et DUBOIS, M. :

Cirrhoses du nourrisson et du nouveau-né.
Encyclop. Med. Chirurg. Pediatrie 4060 C 10.

22 - ZHUKOVETS, A.V. -

A propos de l'hématopoïèse hépatique dans la maladie hémolytique du nouveau-né.
Patol. - 24, 1 : 24 - 1962.

23 - ZOLLINGER, H.U. -

Der Rhesus faktor.
Helv. Paediatrica Acta Suppl. II 1 : 104 - 1946.

oOo

TABLE DES MATIERES

I. - Introduction

II. - Historique 3

A. - Avant la découverte du facteur Rh 3
B. - Après la découverte du facteur Rh 3

III. - Résumé des observations dans lesquelles des corrélations ont pu être établies entre l'existence anatomopathologique d'un état précirrhotique ou cirrhotique du foie, et la maladie hémolytique. 9

1. - Isoimmunisation probable mais non certaine 9

A. - Avant la découverte du facteur Rh 9
B. - Sans confirmation sérologique 13

2. - Isoimmunisation certaine 13

IV. - Nos 3 observations personnelles 18

V. - Etat actuel de nos connaissances, sur l'atteinte hépatique au cours de l'isoimmunisation Rh 31

1. - Lésions habituelles 31

2. - Lésions de caractère exceptionnel 32

VI. - Place de nos observations et interprétation 36

1. - Description 36

2. - Interprétation 36

VII. - Conclusions ..... 40.

VIII. - Bibliographie.